

# SOLUBLE PEPTIDE ANALOGUES CONTAINING BINDING SITES

**Publication number:** JP5507197 (T)

**Publication date:** 1993-10-21

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**

- international: A61K38/00; A61K39/395; A61P25/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; A61P7/02; C07K14/00; C07K14/705; C07K16/00; C07K16/18; C07K19/00; C12N15/09; C12N5/10; C12P21/02; C12P21/08; C12R1/91; A61K38/00; A61K39/395; A61P25/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; A61P7/00; C07K14/00; C07K14/435; C07K16/00; C07K16/18; C07K19/00; C12N15/09; C12N5/10; C12P21/02; C12P21/08; (IPC1-7): A61K37/02; A61K39/395; C07K15/12; C12N15/13; C12N15/62; C12N15/85; C12N5/10; C12P21/02; C12P21/08; C12R1/91

- European: C07K14/705; C07K16/18

**Application number:** JP19910509369T 19910425

**Priority number(s):** WO1991US02852 19910425; US19900513299 19900425

**Also published as:**

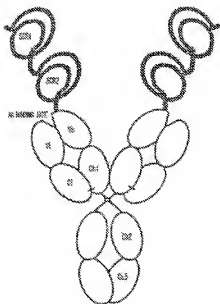
WO9116437 (A1)  
US6458360 (B1)  
EP0528926 (A1)  
EP0528926 (B1)  
CA2081207 (A1)  
AU7876691 (A)  
AT168415 (T)

<< less

Abstract not available for JP 5507197 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9116437 (A1)**

This invention is directed to a soluble recombinant fused protein which is stable in the mammalian circulatory system comprising a polypeptide which contains a recognition site for a target molecule, such as a complement receptor site, and is joined to the N-terminal end of an immunoglobulin chain. The invention is also directed to a construct comprising a plurality of peptides containing short consensus repeats having a complement binding site attached to a soluble, physiologically compatible, macromolecular carrier. The invention is particularly useful for inhibiting complement activation or complement-dependent cellular activation in mammals.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

CR 1

④ 日本国特許庁(JP)

④ 特許出願公表

④ 公表特許公報(A)

平5-507197

④ 公表 平成5年(1993)10月21日

④ Int. Cl.<sup>8</sup> 識別記号 庁内整理番号 審査請求 未請求  
C 12 P 21/02 ZNA C 8214-4B 予審査請求 有 部門(区分) 1(1)  
8931-4B 15/00  
7236-4B 5/00 A 3※  
(全 18 頁)

④ 発明の名称 結合部位を含む可溶性ペプチド類似体

④ 特 願 平3-509369  
④ 出 願 平3(1991)4月25日

④ 願文提出日 平4(1992)10月28日  
④ 国 際 出 願 PCT/US91/02852  
④ 国際公開番号 WO91/16437  
④ 国際公開日 平3(1991)10月31日

④ 発明者 佐光雄主張 ④ 1990年4月25日 ④ 米国(US) ④ 513,299

④ 発 明 者 フェアロン、ダグラス・タイ アメリカ合衆国メリーランド州21210, バルタイモア, ブライスワ  
ツド・ロード 3④ 出 願 人 ザ・ジョーンズ・ホプキンス・ アメリカ合衆国メリーランド州21205, バルタイモア, ラブトラン  
ユニバーシティ ド・アベニュー 720

④ 代 理 人 弁理士 湯浅 義三 外6名

④ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE, DE(広域特許), DK(広域特許), ES  
(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, KR, LU(広域特  
許), NL(広域特許), SE(広域特許), US

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. 哺乳動物の消化系において安定で、他の分子に対する阻害作用を有する消化酵素を含む消化酵素阻害剤の組成物を有するペプチドからなる、可溶性タンパク質類似体。
2. 少なくとも1つの鎖が請求項1記載のタンパク質類似体を含むタンパク質。
3. 上記ペプチドが結合部位またはウレシ結合部位の配列に相当する配列を含む、請求項1記載のタンパク質。
4. 上記ペプチドが1つまたは複数の鎖の配列に相当する配列を含む、請求項1記載のタンパク質。
5. 上記タンパク質が、経口または経腸の一方がCR1のC4結合部位を含むタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
6. 上記タンパク質が、経口または経腸の一方がCR1のC3結合部位を含むタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
7. CR2のタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
8. CR1のタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
9. リンゲルペプチドをコードするDNA配列と該配列のタンパク質をコードするDNA配列との間に、他の分子に対する阻害作用を有するペプチドをコードするDNA配列を挿入することにより、消化酵素阻害剤の組成物を有するタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
10. 請求項1-9記載のタンパク質をコードするDNA配列を含む発明ペプチド。

11. 上記タンパク質を含む請求項1記載のタンパク質。
12. 消化酵素阻害剤の組成物を有するペプチド (請求項1記載のタンパク質を含むタンパク質) が少なくとも一方の鎖に含有されるタンパク質とし、またはタンパク質からなるタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
13. 請求項1または2記載のタンパク質を含有するタンパク質を含む請求項1記載のタンパク質。
14. 請求項1記載のタンパク質を含むタンパク質の組成物を有するタンパク質。
15. 上記タンパク質が、経口または経腸の一方がCR1のC4結合部位を含むタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
16. 請求項1記載のタンパク質を含むタンパク質の組成物を有するタンパク質。
17. 上記タンパク質がCR1のタンパク質を含む請求項1記載のタンパク質。
18. CR2のタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
19. CR1のタンパク質を含む、請求項1記載のタンパク質。
20. 請求項1-9記載のタンパク質を含む請求項1-9記載のタンパク質。
21. 請求項1-9記載のタンパク質を含む請求項1-9記載のタンパク質。
22. 請求項1-9記載のタンパク質を含む請求項1-9記載のタンパク質。

23. 上記22のシグナルがCR2の糖鎖結合部位またはCR1のウイルス結合部位を含む。上記抗原または免疫原が、不適合なM1/DM1の選択性阻害、自己抗体/免疫複合体関連疾患、エプスタイン・バーウイルス関連疾患、および免疫抑制剤に対する不適合な抗体反応と関与する免疫抑制薬からなるグループから選択される。請求項22記載の方法。

24. 上記タンパク質がCR1の補体結合部位を食み、上記部位または免疫障害が、免疫反応期、重症無力症、望ましくないまたは不都合な補体活性化が関与する免疫障害、疫症による障害、免疫適合関係障害、および神経学的障害からなるグループから選択される。該処理は28記載の方法。

明細書  
結合部位を含む可溶性ペプチド製剤

本発明は、国立衛生研究所助成金番号A122833及びA128191により提供された助成を受けて成された。合衆国政府は、本発明に対し、一定の権利を有している。

足部按摩

本発明は、種均分子に対する認識部位を含む、可溶性結晶性融合タンパク質を目的とするものである。

## 健康の技術

哺乳動物の胎児系には、正確な組成成分はそれぞれの遺伝型系に特異に変化するものの、多量にわたる異なる成分が存在している。直接産産のこの変化は胎盤のステロイドに反映したものであり、胎児組成及び重要な変化を感知することによって、哺乳動物の母が胎児の生育状況を把握することになる。生物学的機能は、胎児組成の変化は、血液の様々な組成成分に結合する胎盤界面活性剤を用いて認識する。胎盤系のものである胎盤組成成分、胎盤界面活性剤への結合に影響を及ぼすことで、胎盤の胎児組成と母の胎盤系組成成分とを互に変化をもたらすことが影響を及ぼす。

博采众长

環境問題に応対し、脱炭素と、細密調整「セブナー」の結合によってその変化が、  
認知される全量削減政策システムの一環は、確立システムである。持続可能な社会は、  
は、例えば炭素源のような外発要素を認識するものに限局であり、かつの段階を必要  
進行する。第一段階は、C3及びC4という二つの確立システムが、確立可能な社会  
複合体の一部であるタンパク質及び炭水化物と密着結合することである。この段階は、  
濃に反応して、2つの異なる確立のうちの一つが、C3を必要とするC3コンバージョン  
ーゼ（糖化酵素）と呼ばれる酵素を階層化して、C3のアルファブレイクアチドと  
C3のβブレイクアチドを生成させ、C3の両方に異なる立体的構造変化を引き起こす

第二段階は、リンパ球及び全細胞といった様々な細胞種による、レセプターを媒介とする複合体への結合である。結合による包摂の第二段階では、C3及びC

4の共有結合した原子をまき囲む結合が、これらの原子に特有のレキチンターを保持する能力を決定する。これらのレキチンターは単体レキチンタイプ1(CR1)、CR3、CR5、タイプ2(CR2、CR21)、タイプ3タイプ3(CR3、CR31、CR311b/12)と名付けられている。レキチンターは、免疫及び炎症反応に関与する様々な細胞の表面に見いだされている。免疫細胞がその生産量を増加する食細胞及びリンパ球の増殖を促進することによって、CRの遺伝的変異が呼吸器病を誘起して起こる場合、この結合システムの認識プログラムが宿主が感染するための主要な役割を行う。外分泌に分泌する抗体により重要な系膜の個性化された場合は、呼吸器病の発症と関連の観察される。

橋本レセプター タイプ1のSCRモチーフ

[illegible]

SCR (同じ不変区を持ち、システイン間の距離が類似しているもの) のタンパク質のシステイン残基は、補体システムが一つ、さらに 1 個のタンパク質中でほぼ同じ位置に存在されている (Altieri et al. (1989), *Adv. Immun.*, 46:189-219), これらのタンパク質は、C3、C4、またさらに、(予わら、代表した) 血清成分の C3-5C5 コンプレキシーや膜攻撃複合体のサブユニットである相同な補体タンパク質(第一組)とは互に作用する能力をもたず別用している。SCR を含む補体タンパク質は、活性化関能 (C1r, C1s, ファクター-B 及び C2) あるいは他の免疫調節因子 (フィラグリン、C5b-9、DAP, MCP、及び C3i) を持つ。

いたが、食餌量またはリン血症の増進を引き起こすことができる細胞シグナルとして働いて(CR1及びCR2)、あるいは糖タンパク質細胞受容体が糖結合の形成を促進している(CS及びC2)と予想される。従って、CS及び糖結合システムの最も特異的な受容の一つである。インシュリン・キニン・レセプター・ファミリー、ペプチド・グリコプロテイン (glycoproteins)、及びファクター-XIIIのような糖タンパク質以外のものにもCRが存在していることが、必ずしもこれらのタンパク質が糖タンパク質に特異的な制御を持つことを示すとは限らない(14)。(5) この制御は寛容性ではない(15)。

CORONのなかには、その名目では5Cである、1つの親核のグループに分けることがあり、それ以外の5Cである、レンジメーション(1,2,3,4,5)とよばれる、A, B, C, E, Fとよばれる、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000,1001,1002,1003,1004,1005,1006,1007,1008,1009,1010,1011,1012,1013,1014,1015,1016,1017,1018,1019,1020,1021,1022,1023,1024,1025,1026,1027,1028

その時の関係レセプター

種体とサブタイプ2(CR2, CD2)は、1.5あるいは1.6のSCR  
でできた超変異部、2.4ノ/酸の超変異部及び3.4ノ/酸の超変異部  
からなる超変異領域に隣接するバンドである (Moore, et al. (1987), Proc.  
Natl. Acad. Sci. USA, 84:1344-1348; Weir, et al. (1989), J. Exp. Med.,  
169:1467-1471, 本邦語版の参考文献に含められ)。可溶性糖鎖結合CD2をコード  
する遺伝子が発見された。CR1ノ/酸, CR2は、計算上は3.9、5.4ノ/酸  
—X3、2.4ノ/酸の長を持つ。長い、非常に柔軟性に見える分子であり、  
そのなかにはSCRは、2.4ノ/酸—の長さの小環として見えることが示され  
た (Moore, et al. (1989), J. Biol. Chem., 264:10376-10382)。



で、脂肪分子に対してより高い親和性を持つ脂タンパク質を提供することである。

本発明のさらなる目的は、補体タンパクに対して特異的に多価に結合すること

本研究のまたもう一つの目的は、血管内から組織へよりよくは散らすであろう小胞の構造を持つ可溶性の補型物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、荷電系に安定に存在する可溶性の構造物を提供することである。

、本発明のさらにもう一つの目的は、妊娠中に安全に存在する可能性のある物質を検出することによって、胎児内の染色体異常を顕著する方法を提供することである。その一面として、本発明は、哺乳類の種知系内で決定であり、種別分子遺伝学的検査を介する胎児の染色体異常の頻に連結されたポリペプチド

から成る、可溶性熱融性融合タンパク質について考える。治療にその熱融性融合タンパク質を使用することもまた意図されている。

同化した一画として、本発明は、発現ベクター、並びに、リポソームにコードするDNA配列と発現ドメインのN末端の残基をコードするDNA配列の間に、結合する任意の塩基配対をコードするDNA配列を挿入することによって、発現ドメインの発現ベクターを改造することからなる遺伝子融合タンパク質発現ベクターの作成方法について考案。ベクターを含む宿主細胞に於いて、発現ドメイン塩基配対を挿入し発現するような細胞を考慮して、少なくとも二つの塩基配対のN末端に、融合した結合あるいは配列間相互作用を作り、

金と免疫グロブリン分子あるいはプラズマタンパクが分泌されるようにする。

本発明のこの種の組織浸透結合タンパク質は、免疫グロブリン分子の変性度及び可用性によって、可用性、水性の培養液、特に哺乳動物細胞系に比較的稳定であると予想される。組織浸透結合タンパク質が抗体分子の一部として分泌されると、該分子は、4本の免疫グロブリン鎖のうち少なくとも2本のN末端の糖に結合し、細胞膜を透過して分泌される。さらにまた、多価性をもつ免疫分子に対しては、細胞膜を透過して分泌される。

てより高い親和性を示す。免疫グロブリン構造に由来する基酸、特に抗原分子のヒンジ（つがい）によるものであるが、これが、ポリペプチド結合部位の動きが、その結合の部分に比べて、重鎖分子上の相補部位の三次元配座への結合部位の三次元配座の運動を容易にすることを可能にしている。

一方、構成員が多数をもつ多数のグループ、コンセンサス・リビートを含む複数のベツドから成る。異なる融合反応プロパティンベツトの利用は、本発明の好ましい形態であるが、本発明はまた、より広範に、同源性で生理学的に適合可能な親世代に近接した構成員が、会得も持つショート・コンセンサス・リビートを含む複数のベツドから成る。

このような情報物は、複数の結合部位を呈示すること（多価）によって結合の  
親和性を高めることで、重要な利点を提供する。本発明の情報物が示す高い親和  
性は、この情報物を効率的に利用する上で、重要な利点を提供する。該図 2 は  
低親和性の結合部位を一つしか含まないため、このような利点は、特に図 2 の  
結合部位と結合パートナーを有する物質にとって重要である。

日本の経済発展

第1図. CR2-1とG1融合タンパク質発現用に構築されたプラスミドの地図。  
・CR2: 補体レセプター タイプ2; VH: 可変重鎖; ガンマ1: 不変重鎖;  
CH1-3: 不変重鎖コード領域; NEO: G418耐性コード遺伝子;  
SV40: 強ウィルス40プロモーター。

第2図. CR2-1とCI用プラスミド構築時の、ガンマー1ゲノムDNAを  
用いたDNA配列の構築の経路。

第3回 完全なCR2-1gC1の概念モデル, SCRI, 2: CR2分子-  
ショート コンセンサス リポート: Yh, ChI, h2, h3: 変数の可  
及び不変領域: YI, CI: ラムダ群の可成及び不変領域。

第4図、 $^{100}\text{I}$ -標識 $\text{PCl}_5$ のK562細胞上のCR2への結合のCR-1とG1による阻害。

第5図. 30℃過剰セル登の非揮発性化合物存在下または非存在下における  
15分間の蒸留による成分の変化。○は蒸留液、●は残液。

要旨 682-1と681による末梢血リンパ球のEBV感染の調査。

第7図. マウスをCR2-1・C1で処理した場合のフルオレセイン特性の  
-1/2-1/2の低下

第8図 CR 2-1 と OI による、フルオレセイン-フィコールによって生

第9図.  $\mu$ SNRCR2及び $\mu$ SNR021\*プラスミドをそれぞれ受取細胞に導入するJ558L細胞から分泌された、精製純化CR2- $\alpha$ C1(左列)及び $\alpha$ C1(右列)のSDS-ポリアクリルアミドゲル。

[illegible]

第1回、ヒツジが血球（E）で免疫した時の比較。CR2を1回と  
2回接種した時（CVF）の免疫応答の増減。8から8週間の間は  
マウスに5匹を1グループから、 $4 \times 10^6$  または  $4 \times 10^8$  のE  
で作製した免疫する24時間前にCVF（イマツ、ゲンツイン）の0.6ml  
を注射していただいた。5ミログラムのEを接種する回数によってCR  
減した。2グループのウサギには、接種後30ミログラムのCR-2を  
1mlは1ミロ、4回に分けて、免疫後24時間以内に、静脈注射し  
た。4回目のグループのウサギにはEを5匹を接種し、免疫を行な  
った。4回接種したEでCR-2を30ミログラムのEを5匹に、

の同型での特異的抗ヒツジE抗原の血清濃度をELISAで測定した。データは各決定に用いられたマウス4匹の平均値 $\pm$ 1標準偏差(S.E.M.)で示す。

第12図。BALB/c及び3H/Heマウスにおけるヒツジに付与したC2-1gC1による腫瘍の経歴。BALB/c及び3H/Heマウスに近くなるにつるグループに、それぞれ、経歴800ミクログラムのC2-1gC1（抗原）または1gC1（抗血清）を、分割して、4×4のグループで免疫する経路、免疫中及び免疫後17時間以内に投与した。4×4のグループの免疫する経路、免疫中及び免疫後17時間以内に投与した（9日）、日ごとに、特異的抗体産生を認し15日に測定した。データは、反応の最も高い抗体と同一の菌株を接種して得たマウス4匹の結果の平均値±1標準偏差（M.D.）で示す。

第13図. <sup>125</sup>I標置換塩化1gCl<sub>1</sub>・CR2-1gCl<sub>1</sub>、及びCR2-a b' )<sub>2</sub> のマウス血しょう内における半減期。

第14図. αCR1/βBSCR1c、及びSCR-3から11の喉腺リン腫鼠に注射しているCR3-(F a b' )<sub>2</sub> による、<sup>125</sup>I-(C3 b)-体のヒトBに対する結合の阻害。

期15週、 $\pm CR1/\beta BSCR1c$ 及び $CR2-(7 \times b^1)$ による、  
体細胞増殖されるヒト血球における増殖の阻害。

第16回 SCRI/BSCRI及びCR2-(F<sub>ab</sub>)<sub>2</sub>による  
マゼン病変したヒト血清中におけるC3a-dcs:Argの生産阻害

第17図.  $\Delta CR1/pBSCR1c$  及び  $CR2-(F \Delta b^+)$  による  $\Delta CR1$  型細胞に対する  $CR1$  の産生阻害

図18. CR1-F (ホト), コンストラクトの配列が示されている。L1が示されている。SCRの5番目から17番目までを含むCR1のヌクレチド1501から2652までをホストターのP=1領域にクロン化し、175-1800リーダー-結合配列: スクロチドは、CR1リーダー-ヌクレチド28-150。そしてCR1のN端-ヌクレチド151となるように作られている。

保樹の理相在屋宇









[illegible]

CR1配列を基本とする結合領域を持つコンストラクトは、重症筋力症における産生に関連した筋膜展開および望ましくない免疫反応性による他の障害を抑えることも含め、可能性CR1に匹敵する筋膜障害模型を持つであろう。しかし本コンストラクトは可能性CR1よりも $10 \sim 100$ 倍長い半衰期を持ち、組織の分解に比べよく拡散する能力を好適に持つことである。

宿主細胞に感染し、宿主細胞の遺伝子発現機構を利用して、宿主細胞の細胞質内に複製体を活性化させる増殖生物。細菌およびウイルス（痘毒、リーシュマニア、好虫虫）はCR3を用いて細胞に入り込み増殖サイクルを開始する。宿主受容体と抗原配列を持つコンストラクトは増殖生物との受容体結合部位をマウスへ移植し、融合タンパク質のガンマー1領域のCR3を介してその増殖体をマウス受容体へ送り込ませる。マウス受容体は増殖生物を、CR3低活性作用により取り込み、増殖生物は宿主細胞内に侵入し、増殖生物は宿主細胞の細胞質内に複製体を活性化させる増殖生物。

(ここで寄与定数は他の寄与係数から調整される)に取り込まれるのではなく、 $F$  を実体特性性関数のバーストに与えられることになる。

他の相律適合性関数を要するより少ない数値の油質は、本発明により提供される。油質は適合性パラメータを含むコンソナントの油質により生成することができ、相律以外の慣性分子に結合する脂質ヘッド  $F$  を持つ短鎖アルキル炭化水素の混合物を含むパラメータ。他の一部の分子の知能への結合による相取現象を制御するパラメータは、油質に用いられる。

上記の方法において、本花舎例は、例えば点滅または反点滅などの特定の脈路の出力によって制御とされることである。種々の回路系が知られており、これらは融合タンポ管およびソストラトの回路に使用することができる。これにはリポソームによるカプセル化、乾燥、またはバクテリオファグが含まれる。他の導入方法には皮内投与、筋内投与、眼筋内投与、静脈投与、皮下投与、鼻内投与、および口咽投与が含まれるがこれだけで限定されない。

本発明はまた、医薬品成分を提供する。そのような成分物は生理上有効量の融合タンパク質または複合体および、生理上許容される媒体を含んでいる。このような媒体は、生理食塩水、平衡化された生理食塩水、デキストロース、および水を含んでいるがこれらのみに限定はされない。

典型的には静置注射による投与用の薬液では、溶解された生体活性成分の濃度を十分に確保する必要がある。必要では、生体活性成分は溶解剤と混合および注入配管の途中まであるため、またシリコンのような非活性材料の管を介しても注入し、更に、各成分は単位用量且毎日に別々に、または混合されてアンプルまたは注射器の注入と使われている。注射器は内容物に、溶解剤で再調製した生体活性成分の濃度を指示して供給される。構成物の生体活性成分を注入する場合は、溶解した生体成分の「注射用」または生体活性成分を含む注入管で調製されることも可能である。構成物の注射剤によって製剤される場合は、注射用生体成分または生体活性成分のアンプルは、各成分が均等に混合された状態で、提供してもよい。

医薬組成物の一つまたはそれ以上の成分で満たされた、一つまたはそれ以上の空室を含む制御のベクターまたは、本発明の範囲に含まれる。

組成物はタンパク質の血漿レベル約1から100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲を維持するように投与されるが、これは融合タンパク質または構成物の特異的結合反応に必要に応じて変っている。

以下に示す実施例は説明のためにのみ含まれており、本発明の範囲を限定することは意図しない。

富澤田1. トム・ライツは米空軍(CR2, CR21)は、ヒト50%およびエレクト

対する結合サイトは二つのアミノ末端の短い異量体で運送配列 (SCR) に属している (Lowell, et al., (1990), *J. Exp. Med.*, **170**:1931-1946)。これらSCRはガンマー2型をコードする遺伝子のゲノミック重複領域の5'末端にクローン化された。得られた融合タンパク質はネズミのヒモローマ細胞系でうまく発現され、CR2-IgGと名付けられた。

[illegible]

エレクトロロレーションと関係

J5581 はラムダ転写を会得するJ5528 (ATCCアタクシオンナンバー#118 S) の変種を失った変異株である。pSVK22 および特許されていないガンマー-21 (pSVK21) はPvuIを用いて置換化された。ヒスローマ細胞はエレクトロポレーションでトランスフェクションされ、24時間後(204h post transfection)の発光により選別され、マイクログタイプレートにクローニング化される。

これは、図下のようにして行なわれた：

ネズミの脳内、視床に対する視床後上野中に存在するいかなる1個の細胞をとり除くようにマイクロタイププレートのウェルに固定化された。ネズミのイムノグロブリンのラベル抗体に特異的な、ペルオキシダーゼでラベルされた二次抗体は、結合の後、ブラスミドと炭素のニエロマ樹脂からのラベル抽出剤で除去し、存在を放射線写真により検出するシステムで示す。

**タンパク質の精製**

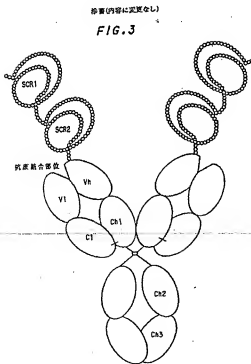
発見されたタンパク質[22-1g]と[22-1g]は精製された方法にしたがって(Brown, et al. (1967), *Methods in Enzymology*, **10**, 131-1361) 81%-セファロース上のアミノエチル-クロマトグラフィーによって塩基性条件下で精製された。0.05-7.0 SEC上の範囲によって精製されたタンパク質は、糖原はそのサイズが等しく、22-1g[22]の分子量は1gの場合よりも約10%大きいことが明らかにされた。これは糖基化コンプレクション化と異なるふたつのサイトを支持していることが二つの異なるタンパク質であることを示唆している。

[illegible]

300°Cに於ける重合 $\text{C}_{34}\text{E}$ の $\text{C}_{27}$ と相互作用は5.0Åの波長の吸収を可視域の2-4μによって50%遮蔽される(図4)。可溶性で、初析された形の、酸置換塩基及び細胞内部域を欠いた $\text{C}_{27}$ に対する $\text{C}_{34}\text{E}$ の平衡の場合は、 $10^{-2}$ 、 $5.0 \times 10^{-2}$ で $\text{pH}$ は(Sørensen et al., 1959)。従って、キレート結合の $\text{C}_{27}$ の酸の中心にある $\text{C}_{34}\text{E}$ の結合可逆性は $\text{C}_{27}$ と相互作用し、2個の結合位置を引き起こす。







特異的内容に記述なし

FIG. 2A

80 100 110 120 130 140  
 AATCTGTGTGTCTACAGTGTAAATATAGGGTTCTGTACACATACAAAACAAGAC  
 ...] 70e-g-  
 150 160 170 180 190 200  
 ATCACTGTCTCTTTACAGTTACTGAGCAGACAGCAGCTGACCATGCGATGAGAGCTGAT  
 ...M G W S C I  
 -19.....166 9-g-  
 210 220 230 240 250 260  
 CATGCTCTTTGGCAGACACAGAGTACAGGTAAAGGGGCTCACAGTAGCAGGCTTGAGGTC  
 ...A I  
 270 280 290 300 310 320  
 TGGACATATACATGGGTGACATGACATCCACITTGCCCTTTCTCTCCACAGGTGTGCACT  
 ...G V H  
 -4

特異的内容に記述なし

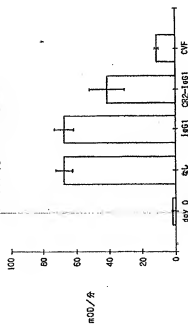
FIG. 2B

330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680 1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760 1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840 1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090 2100 2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170 2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240 2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450 2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520 2530 2540 2550 2560 2570 2580 2590 2600 2610 2620 2630 2640 2650 2660 2670 2680 2690 2700 2710 2720 2730 2740 2750 2760 2770 2780 2790 2800 2810 2820 2830 2840 2850 2860 2870 2880 2890 2900 2910 2920 2930 2940 2950 2960 2970 2980 2990 3000 3010 3020 3030 3040 3050 3060 3070 3080 3090 3100 3110 3120 3130 3140 3150 3160 3170 3180 3190 3200 3210 3220 3230 3240 3250 3260 3270 3280 3290 3300 3310 3320 3330 3340 3350 3360 3370 3380 3390 3400 3410 3420 3430 3440 3450 3460 3470 3480 3490 3500 3510 3520 3530 3540 3550 3560 3570 3580 3590 3600 3610 3620 3630 3640 3650 3660 3670 3680 3690 3700 3710 3720 3730 3740 3750 3760 3770 3780 3790 3800 3810 3820 3830 3840 3850 3860 3870 3880 3890 3900 3910 3920 3930 3940 3950 3960 3970 3980 3990 4000 4010 4020 4030 4040 4050 4060 4070 4080 4090 4100 4110 4120 4130 4140 4150 4160 4170 4180 4190 4200 4210 4220 4230 4240 4250 4260 4270 4280 4290 4300 4310 4320 4330 4340 4350 4360 4370 4380 4390 4400 4410 4420 4430 4440 4450 4460 4470 4480 4490 4500 4510 4520 4530 4540 4550 4560 4570 4580 4590 4600 4610 4620 4630 4640 4650 4660 4670 4680 4690 4700 4710 4720 4730 4740 4750 4760 4770 4780 4790 4800 4810 4820 4830 4840 4850 4860 4870 4880 4890 4900 4910 4920 4930 4940 4950 4960 4970 4980 4990 5000 5010 5020 5030 5040 5050 5060 5070 5080 5090 5100 5110 5120 5130 5140 5150 5160 5170 5180 5190 5200 5210 5220 5230 5240 5250 5260 5270 5280 5290 5300 5310 5320 5330 5340 5350 5360 5370 5380 5390 5400 5410 5420 5430 5440 5450 5460 5470 5480 5490 5500 5510 5520 5530 5540 5550 5560 5570 5580 5590 5600 5610 5620 5630 5640 5650 5660 5670 5680 5690 5700 5710 5720 5730 5740 5750 5760 5770 5780 5790 5800 5810 5820 5830 5840 5850 5860 5870 5880 5890 5900 5910 5920 5930 5940 5950 5960 5970 5980 5990 6000 6010 6020 6030 6040 6050 6060 6070 6080 6090 6100 6110 6120 6130 6140 6150 6160 6170 6180 6190 6200 6210 6220 6230 6240 6250 6260 6270 6280 6290 6300 6310 6320 6330 6340 6350 6360 6370 6380 6390 6400 6410 6420 6430 6440 6450 6460 6470 6480 6490 6500 6510 6520 6530 6540 6550 6560 6570 6580 6590 6600 6610 6620 6630 6640 6650 6660 6670 6680 6690 6700 6710 6720 6730 6740 6750 6760 6770 6780 6790 6800 6810 6820 6830 6840 6850 6860 6870 6880 6890 6900 6910 6920 6930 6940 6950 6960 6970 6980 6990 7000 7010 7020 7030 7040 7050 7060 7070 7080 7090 7100 7110 7120 7130 7140 7150 7160 7170 7180 7190 7200 7210 7220 7230 7240 7250 7260 7270 7280 7290 7300 7310 7320 7330 7340 7350 7360 7370 7380 7390 7400 7410 7420 7430 7440 7450 7460 7470 7480 7490 7500 7510 7520 7530 7540 7550 7560 7570 7580 7590 7600 7610 7620 7630 7640 7650 7660 7670 7680 7690 7700 7710 7720 7730 7740 7750 7760 7770 7780 7790 7800 7810 7820 7830 7840 7850 7860 7870 7880 7890 7900 7910 7920 7930 7940 7950 7960 7970 7980 7990 8000 8010 8020 8030 8040 8050 8060 8070 8080 8090 8100 8110 8120 8130 8140 8150 8160 8170 8180 8190 8200 8210 8220 8230 8240 8250 8260 8270 8280 8290 8300 8310 8320 8330 8340 8350 8360 8370 8380 8390 8400 8410 8420 8430 8440 8450 8460 8470 8480 8490 8500 8510 8520 8530 8540 8550 8560 8570 8580 8590 8600 8610 8620 8630 8640 8650 8660 8670 8680 8690 8700 8710 8720 8730 8740 8750 8760 8770 8780 8790 8800 8810 8820 8830 8840 8850 8860 8870 8880 8890 8900 8910 8920 8930 8940 8950 8960 8970 8980 8990 9000 9010 9020 9030 9040 9050 9060 9070 9080 9090 9100 9110 9120 9130 9140 9150 9160 9170 9180 9190 9200 9210 9220 9230 9240 9250 9260 9270 9280 9290 9300 9310 9320 9330 9340 9350 9360 9370 9380 9390 9400 9410 9420 9430 9440 9450 9460 9470 9480 9490 9500 9510 9520 9530 9540 9550 9560 9570 9580 9590 9600 9610 9620 9630 9640 9650 9660 9670 9680 9690 9700 9710 9720 9730 9740 9750 9760 9770 9780 9790 9800 9810 9820 9830 9840 9850 9860 9870 9880 9890 9900 9910 9920 9930 9940 9950 9960 9970 9980 9990 10000 10010 10020 10030 10040 10050 10060 10070 10080 10090 10100 10110 10120 10130 10140 10150 10160 10170 10180 10190 10200 10210 10220 10230 10240 10250 10260 10270 10280 10290 10300 10310 10320 10330 10340 10350 10360 10370 10380 10390 10400 10410 10420 10430 10440 10450 10460 10470 10480 10490 10500 10510 10520 10530 10540 10550 10560 10570 10580 10590 10600 10610 10620 10630 10640 10650 10660 10670 10680 10690 10700 10710 10720 10730 10740 10750 10760 10770 10780 10790 10800 10810 10820 10830 10840 10850 10860 10870 10880 10890 10900 10910 10920 10930 10940 10950 10960 10970 10980 10990 11000 11010 11020 11030 11040 11050 11060 11070 11080 11090 11100 11110 11120 11130 11140 11150 11160 11170 11180 11190 11200 11210 11220 11230 11240 11250 11260 11270 11280 11290 11300 11310 11320 11330 11340 11350 11360 11370 11380 11390 11400 11410 11420 11430 11440 11450 11460 11470 11480 11490 11500 11510 11520 11530 11540 11550 11560 11570 11580 11590 11600 11610 11620 11630 11640 11650 11660 11670 11680 11690 11700 11710 11720 11730 11740 11750 11760 11770 11780 11790 11800 11810 11820 11830 11840 11850 11860 11870 11880 11890 11900 11910 11920 11930 11940 11950 11960 11970 11980 11990 12000 12010 12020 12030 12040 12050 12060 12070 12080 12090 12100 12110 12120 12130 12140 12150 12160 12170 12180 12190 12200 12210 12220 12230 12240 12250 12260 12270 12280 12290 12300 12310 12320 12330 12340 12350 12360 12370 12380 12390 12400 12410 12420 12430 12440 12450 12460 12470 12480 12490 12500 12510 12520 12530 12540 12550 12560 12570 12580 12590 12600 12610 12620 12630 12640 12650 12660 12670 12680 12690 12700 12710 12720 12730 12740 12750 12760 12770 12780 12790 12800 12810 12820 12830 12840 12850 12860 12870 12880 12890 12900 12910 12920 12930 12940 12950 12960 12970 12980 12990 13000 13010 13020 13030 13040 13050 13060 13070 13080 13090 13100 13110 13120 13130 13140 13150 13160 13170 13180 13190 13200 13210 13220 13230 13240 13250 13260 13270 13280 13290 13300 13310 13320 13330 13340 13350 13360 13370 13380 13390 13400 13410 13420 13430 13440 13450 13460 13470 13480 13490 13500 13510 13520 13530 13540 13550 13560 13570 13580 13590 13600 13610 13620 13630 13640 13650 13660 13670 13680 13690 13700 13710 13720 13730 13740 13750 13760 13770 13780 13790 13800 13810 13820 13830 13840 13850 13860 13870 13880 13890 13900 13910 13920 13930 13940 13950 13960 13970 13980 13990 14000 14010 14020 14030 14040 14050 14060 14070 14080 14090 14100 14110 14120 14130 14140 14150 14160 14170 14180 14190 14200 14210 14220 14230 14240 14250 14260 14270 14280 14290 14300 14310 14320 14330 14340 14350 14360 14370 14380 14390 14400 14410 14420 14430 14440 14450 14460 14470 14480 14490 14500 14510 14520 14530 14540 14550 14560 14570 14580 14590 14600 14610 14620 14630 14640 14650 14660 14670 14680 14690 14700 14710 14720 14730 14740 14750 14760 14770 14780 14790 14800 14810 14820 14830 14840 14850 14860 14870 14880 14890 14900 14910 14920 14930 14940 14950 14960 14970 14980 14990 15000 15010 15020 15030 15040 15050 15060 15070 15080 15090 15100 15110 15120 15130 15140 15150 15160 15170 15180 15190 15200 15210 15220 15230 15240 15250 15260 15270 15280 15290 15300 15310 15320 15330 15340 15350 15360 15370 15380 15390 15400 15410 15420 15430 15440 15450 15460 15470 15480 15490 15500 15510 15520 15530 15540 15550 15560 15570 15580 15590 15600 15610 15620 15630 15640 15650 15660 15670 15680 15690 15700 15710 15720 15730 15740 15750 15760 15770 15780 15790 15800 15810 15820 15830 15840 15850 15860 15870 15880 15890 15900 15910 15920 15930 15940 15950 15960 15970 15980 15990 16000 16010 16020 16030 16040 16050 16060 16070 16080 16090 16100 16110 16120 16130 16140 16150 16160 16170 16180 16190 16200 16210 16220 16230 16240 16250 16260 16270 16280 16290 16300 16310 16320 16330 16340 16350 16360 16370 16380 16390 16400 16410 16420 16430 16440 16450 16460 16470 16480 16490 16500 16510 16520 16530 16540 16550 16560 16570 16580 16590 16600 16610 16620 16630 16640 16650 16660 16670 16680 16690 16700 16710 16720 16730 16740 16750 16760 16770 16780 16790 16800 16810 16820 16830 16840 16850 16860 16870 16880 16890 16900 16910 16920 16930 16940 16950 16960 16970 16980 16990 17000 17010 17020 17030 17040 17050 17060 17070 17080 17090 17100 17110 17120 17130 17140 17150 17160 17170 17180 17190 17200 17210 17220 17230 17240 17250 17260 17270 17280 17290 17300 17310 17320 17330 17340 17350 17360 17370 17380 17390 17400 17410 17420 17430 17440 17450 17460 17470 17480 17490 17500 17510 17520 17530 17540 17550 17560 17570 17580 17590 17600 17610 17620 17630 17640 17650 17660 17670 17680 17690 17700 17710 17720 17730 17740 17750 17760 17770 17780 17790 17800 17810 17820 17830 17840 17850 17860 17870 17880 17890 17900 17910 17920 17930 17940 17950 17960 17970 17980 17990 18000 18010 18020 18030 18040 18050 18060 18070 18080 18090 18100 18110 18120 18130 18140 18150 18160 18170 18180 18190 18200 18210 18220 18230 18240 18250 18260 18270 18280 18290 18300 18310 18320 18330 18340 18350 18360 18370 18380 18390 18400 18410 18420 18430 18440 18450 18460 18470 18480 18490 18500 18510 18520 18530 18540 18550 18560 18570 18580 18590 18600 18610 18620 18630 18640 18650 18660 18670 18680 18690 18700 18710 18720 18730 18740 18750 18760 18770 18780 18790 18800 18810 18820 18830 18840 18850 18860 18870 18880 18890 18900 18910 18920 18930 18940 18950 18960 18970 18980 18990 19000 19010 19020 19030 19040 19050 19060 19070 19080 19090 19100 19110 19120 19130 19140 19150 19160 19170 19180 19190 19200 19210 19220 19230 19240 19250 19260 19270 19280 19290 19300 19310 19320 19330 19340 19350 19360 19370 19380 19390 19400 19410 19420 19430 19440 19450 19460 19470 19480 19490 19500 19510 19520 19530 19540 19550 19560 19570 19580 19590 19600 19610 19620 19630 19640 19650 19660 19670 19680 19690 19700 19710 19720 19730 19740 19750 19760 19770 19780 19790 19800 19810 19820 19830 19840 19850 19860 19870 19880 19890 19900 19910 19920 19930 19940 19950 19960 19970 19980 19990 20000 20010 20020 20030 20040 20050 20060 20070 20080 20090 20100 20110 20120 20130 20140 20150 20160 20170 20180 20190 20200 20210 20220 20230 20240 20250 20260 20270 20280 20290 20300 20310 20320 20330 20340 20350 20360 20370 20380 20390 20400 20410 20420 20430 20440 20450 20460 20470 20480 20490 20500 20510 20520 20530 20540 20550 20560 20570 20580 20590 20600 20610 20620 20630 20640 20650 20660 20670 20680 20690 20700 20710 20720 20730 20740 20750 20760 20770 20780 20790 20800 20810 20820 20830 20840 20850 20860 20870 20880 20890 20900 20910 20920 20930 20940 20950 20960 20970 20980 20990 21000 21010 21020 21030 21040 21050 21060 21070 21080 21090 21100 21110 21120 21130 21140 21150 21160 21170 21180 21190 21200 21210 21220 21230 21240 21250 21260 21270 21280 21290 21300 21310 21320 21330 21340 21350 21360 21370 21380 21390 21400 21410 21420 21430 21440 21450 21460 21470 21480 21490 21500 21510 21520 21530 21540 21550 21560 21570 215

検量(内標に変更なし)

Fig. 7

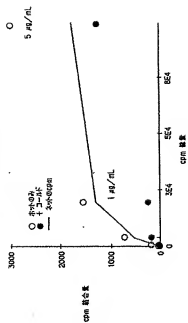
45C 810.8 μg FLU に對する 8 μM 試薬



検量(内標に変更なし)

Fig. 5

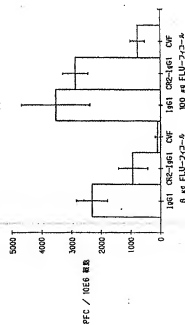
45C 810.8 μg FLU に對する 8 μM 試薬



検量(内標に変更なし)

Fig. 8

8 μM FLU-203-6



検量(内標に変更なし)

Fig. 6

1961 + 45C + / - 45C

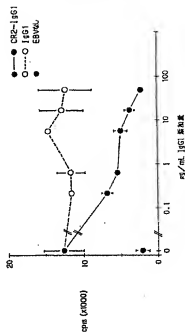


FIG. 9

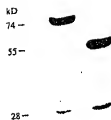


FIG. 10A

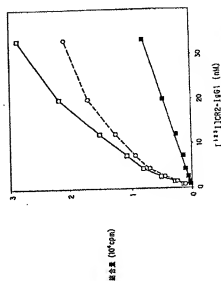


FIG. 10B

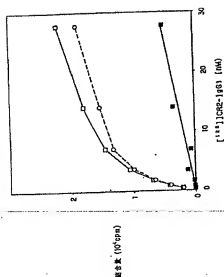


FIG. 11A

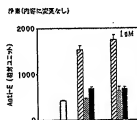


FIG. 11B

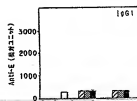
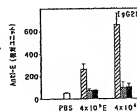
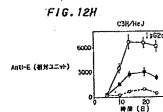
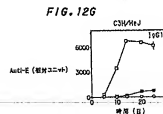
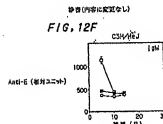
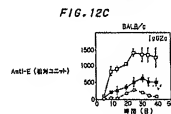
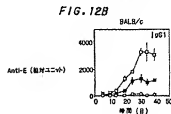
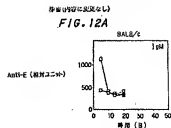
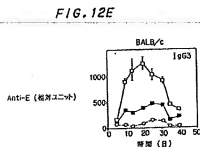
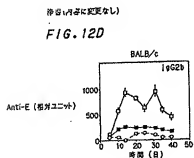
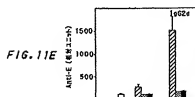
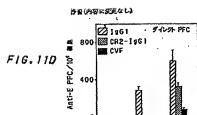


FIG. 11C





浄化(内容に収めなし)

FIG. 12I

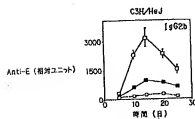
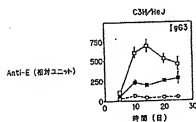
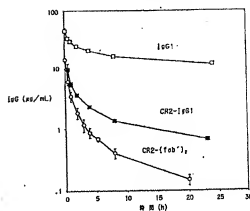


FIG. 12J



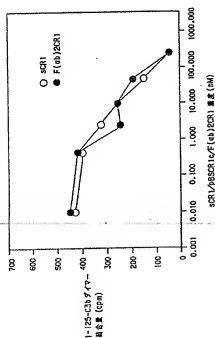
浄化(内容に収めなし)

FIG. 13



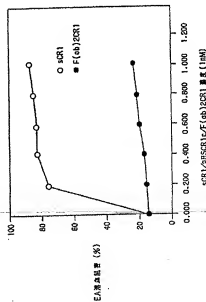
浄化(内容に収めなし)

FIG. 14



浄化(内容に収めなし)

FIG. 15







平成 5 年 6 月 4 日

特許庁長官 麻生 渡 殿

### 1. 事件の表示

PCT/US91/02852  
平成3年特許第509396号

## 2. 発明の名称

結合部位を含む可溶性ペプチド類液体

### 3. 修正をする者

事件との関係 持許出願人

作 者

正 名 ザ・ジョージ・ワシントン・ユニバーシティ

#### 4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号  
新大手町ビル 206区  
電話 3270-6641~6  
氏名 (2770) 井原士 福 換 然 三

## 5. 修正の対象

1) 出願人の代表者名を記載した国内書面

● 委任状及び印鑑取付

○ 阿爾斯蘭文

## 6. 補正の内容

別紙の通り（尚、上記(3)の書面の内容には変更なし）

國際調查表 INTERNATIONAL CASE REPORT FORM		1963年 12月 31日 31 DEC 1963	
1. 姓名 (Name) 1. Name 1. 姓名 (Name) 1. Name 1. 姓名 (Name) 1. Name			
2. 地址 (Address) 2. Address 2. 地址 (Address) 2. Address 2. 地址 (Address) 2. Address			
3. 職業 (Occupation) 3. Occupation 3. 職業 (Occupation) 3. Occupation 3. 職業 (Occupation) 3. Occupation			
4. 出生日期 (Date of Birth) 4. Date of Birth 4. 出生日期 (Date of Birth) 4. Date of Birth 4. 出生日期 (Date of Birth) 4. Date of Birth			
5. 出生地點 (Place of Birth) 5. Place of Birth 5. 出生地點 (Place of Birth) 5. Place of Birth 5. 出生地點 (Place of Birth) 5. Place of Birth			
6. 婚姻狀況 (Marital Status) 6. Marital Status 6. 婚姻狀況 (Marital Status) 6. Marital Status 6. 婚姻狀況 (Marital Status) 6. Marital Status			
7. 教育程度 (Education) 7. Education 7. 教育程度 (Education) 7. Education 7. 教育程度 (Education) 7. Education			
8. 宗教信仰 (Religion) 8. Religion 8. 宗教信仰 (Religion) 8. Religion 8. 宗教信仰 (Religion) 8. Religion			
9. 民族 (Race) 9. Race 9. 民族 (Race) 9. Race 9. 民族 (Race) 9. Race			
10. 血型 (Blood Type) 10. Blood Type 10. 血型 (Blood Type) 10. Blood Type 10. 血型 (Blood Type) 10. Blood Type			
11. 既往病史 (Past Medical History) 11. Past Medical History 11. 既往病史 (Past Medical History) 11. Past Medical History 11. 既往病史 (Past Medical History) 11. Past Medical History			
12. 手術史 (Surgical History) 12. Surgical History 12. 手術史 (Surgical History) 12. Surgical History 12. 手術史 (Surgical History) 12. Surgical History			
13. 藥物過敏史 (Drug Allergy History) 13. Drug Allergy History 13. 藥物過敏史 (Drug Allergy History) 13. Drug Allergy History 13. 藥物過敏史 (Drug Allergy History) 13. Drug Allergy History			
14. 家族病史 (Family History) 14. Family History 14. 家族病史 (Family History) 14. Family History 14. 家族病史 (Family History) 14. Family History			
15. 社會史 (Social History) 15. Social History 15. 社會史 (Social History) 15. Social History 15. 社會史 (Social History) 15. Social History			
16. 其他 (Other) 16. Other 16. 其他 (Other) 16. Other 16. 其他 (Other) 16. Other			
17. 備註 (Remarks) 17. Remarks 17. 備註 (Remarks) 17. Remarks 17. 備註 (Remarks) 17. Remarks			
18. 醫師簽名 (Physician's Signature) 18. Physician's Signature 18. 醫師簽名 (Physician's Signature) 18. Physician's Signature 18. 醫師簽名 (Physician's Signature) 18. Physician's Signature			
19. 醫院名稱 (Hospital Name) 19. Hospital Name 19. 醫院名稱 (Hospital Name) 19. Hospital Name 19. 醫院名稱 (Hospital Name) 19. Hospital Name			
20. 日期 (Date) 20. Date 20. 日期 (Date) 20. Date 20. 日期 (Date) 20. Date			

IN PROGRESSIVE DISORDER IN THE MIDDLE		GENERALIZED DISORDER IN THE LATE INFANCY	
Country of Origin, Date of Birth		Country of Origin, Date of Birth	
		National or Ethnic Group	
T	The Journal of Immunology, volume 135, no. 4, October 1965. The American Association of Immunologists (IAI) L.F. Fries et al., "Factor I: a serative activity of C3b overactivates the proteolytic effect of Ii2 on an antibody bound C3b reaction", pages 2872-2879, see the whole document		P-3
E	VO A. 8204216 (SCHEPPE CLIMAC AND SILVANA PAVANETI, 1953) 17 April 1950, see page 9. Lines 11-16, page 10-16; page 17, lines 1-3		P-3
A	Trends in Bacteriology, volume 6, no. 2, February 1958. Elsevier Publications (London), G. D. Williams: "Novel antibody reactions: production and occurrence", 1-100 pages 18, column 3, last paragraph, page 19, paragraphs 1-3 (see C-1)		
T, E	The French Journal, volume 4, no. 7, 26 April 1957, pages 271 et al., "Cellular immunity: A classic soluble component that binds C3b and C4b and inhibits the immune response", 1 independent antigen", page A1212, abstract 1957, see the abstract		I-9, 21

CONTACT INFORMATION (continued) FROM THE REQUEST PARTY		Document ID: <b>Section 504, FCIS 1001 00001</b>
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>		
<b>SECTION 504 INTERVIEW WITH AN OFFICIAL OR CLERK FROM THE REQUESTED AGENCY</b>		
Do you have a contact person at the agency who can assist you in completing the following requests?		
<input type="checkbox"/> <b>Yes</b> Name: _____ Title: _____ Phone: FCIS-424-75,16 (v)	Indicate how often you expect contact to be required for this request.	
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>		
<input type="checkbox"/> <b>No</b> Reason: _____		
Indicate how often you expect contact to be required for this request.		
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>		
<input type="checkbox"/> <b>Not Sure</b> Reason: _____		
Indicate how often you expect contact to be required for this request.		
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>		
<b>SECTION 504 INTERVIEW WITH AN OFFICIAL OR CLERK FROM THE REQUESTED AGENCY</b>		
Do you have a contact person at the agency who can assist you in completing the following requests?		
<input type="checkbox"/> <b>Yes</b> Name: _____ Title: _____ Phone: FCIS-424-75,16 (v)	Indicate how often you expect contact to be required for this request.	
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>		
<input type="checkbox"/> <b>No</b> Reason: _____		
Indicate how often you expect contact to be required for this request.		
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>		
<input type="checkbox"/> <b>Not Sure</b> Reason: _____		
Indicate how often you expect contact to be required for this request.		
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div>		

